

<https://doi.org/10.25208/vdv1157>

Новые технологии в комбинированной топической терапии акне

Самцов А.В.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Статья носит обзорный характер, в ней излагаются современные представления о патофизиологии акне, приводятся данные о роли ретиноидов в терапии дерматоза, рассматриваются преимущества комбинированной терапии и новые технологии в наружном лечении акне.

Ключевые слова: акне, адапален, клиндамицин, микросферы.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по данной публикации.

Для цитирования: Самцов А.В. Новые технологии в комбинированной топической терапии акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2020; 96 (3): 00–00. <https://doi.org/10.25208/vdv1157>

New technologies in topical acne therapy

Alexey V. Samtsov

Federal state budgetary educational institution of higher military education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov"
of the Russian Ministry of Defense
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The article is of an overview nature, it outlines the current understanding of the pathophysiology of acne, provides data on the role of retinoids in the treatment of dermatosis, discusses the advantages of combination therapy and new technologies in the treatment of acne.

Keywords: acne, adapalene, clindamycin, microspheres.

Conflict of interest: the author state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Alexey V. Samtsov. New technologies in topical acne therapy. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020; 96 (3): 00–00. <https://doi.org/10.25208/vdv1157>

■ Акне (acne vulgaris) — хронический воспалительный дерматоз, проявляющийся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

В начале этого века сложились четкие представления о патогенезе акне с выделением четырех основных звеньев: увеличение продукции кожного сала; избыточный фолликулярный гиперкератоз; размножение *C. acnes/P. acnes*; воспаление.

При этом важно отметить, что каждое звено формировалось как следствие предыдущего. В последующем было установлено, что воспаление участвует на всех этапах развития акне — от микрокомедонов, комедонов до воспалительных поражений и поствоспалительной эритемы или гиперпигментации [2]. Кроме того, изменилось представление о роли *C. acnes/P. acnes*, в частности, ряд авторов доказал, что бактерии стимулируют кератиноциты к продукции цитокинов, стимулирующих воспаление, разрушающее стенку волосного фолликула и дающее выход бактериям в дерму, где развивается выраженная местная ответная реакция со стороны врожденного иммунитета [2]. При этом важно подчеркнуть, что в настоящее время развитие акне связывают с большим или меньшим участием четырех основных звеньев патогенеза в формировании микрокомедона [3].

Таким образом, ключевыми патогенетическими факторами, влияющими на формирование акне, являются следующие: фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *C. acnes/P. acnes*, продукция сала и комплекс воспалительных механизмов, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет [1].

Общепризнанно, что топические ретиноиды играют ведущую роль в лечении и поддерживающей терапии акне и рекомендуются в виде монотерапии при комедонах, а в комбинации с антимикробными средствами — при воспалительных акне [1]. Согласно руководству Европейской академии дерматовенерологии и федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных акне, топические ретиноиды при лечении комедональных акне, по сравнению с другими наружными средствами, имеют самую высокую степень рекомендаций, при лечении папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести — среднюю степень рекомендаций, а в комбинации с клиндамицином — высокую [4, 5].

Адапален — метаболит ретиноида, относится к топическим ретиноидам четвертого поколения. Проведенные сравнительные исследования показали, что адапален более эффективен и безопасен по сравнению со своими предшественниками, в частности третиноином [6]. Адапален оказывает комедолитическое, противовоспалительное действие, а также препятствует образованию микрокомедонов [1]. Противовоспалительный эффект доказан *in vivo* и *in vitro* и объясняется воздействием на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаг воспаления и метаболизма арахидоновой кислоты, а также подавлением продукции цитокинов, хемотаксиса и хемокинетических реакций полинуклеарных клеток у человека. Кроме того, адапален наиболее эффективно, по сравнению с другими топическими средствами, ингибирует экспрессию Toll-подобных рецепторов 2 на моноцитах и макрофагах, нормализуя реакции врожденного иммунитета, которые, как было указано выше, играют важную роль в развитии акне [2].

Препарат нормализует процессы кератинизации и эпидермальной дифференцировки. Комедонолитический эффект адапалена основан на взаимодействии со специфическими γ -рецепторами эпидермальных клеток кожи. В результате чего происходит ослабление связей фолликулярных эпидермальных клеток в устье сально-волосного фолликула и уменьшение предпосылок для образования микрокомедонов.

Таким образом, адапален воздействует на два звена патогенеза — патологический фолликулярный гиперкератоз и воспаление.

Несмотря на то что адапален обладает наиболее благоприятным профилем переносимости по сравнению с другими топическими ретиноидами, побочные эффекты, такие как эритема, шелушение, сухость, зуд и жжение, были зарегистрированы в 10—40% случаев [6, 7]. Возможно развитие ирритантного дерматита, что иногда ограничивает применение адапалена [7]. Также при назначении адапалена следует учитывать, что у пациентов с акне часто встречается повышенная чувствительность кожи, в особенности у лиц, получающих наружные кератолитические, комедолитические средства и системные ретиноиды. Повышенная чувствительность представляет собой гиперреактивность кожи на внешние и/или внутренние стимулы, проявляющуюся субъективными и/или объективными симптомами, связанными с развитием воспаления. По сути, повышенную чувствительность можно охарактеризовать как гиперергическую реакцию на обычные стимулы, которые нельзя рассматривать как ирританты [8, 9].

В связи с этим следует подчеркнуть, что комбинация топических ретиноидов с топическими антибиотиками улучшает переносимость лечения. Из топических антибиотиков наиболее широко для лечения акне применяют клиндамицин. Он уменьшает популяцию *C. acnes/P. acnes*, а также оказывает противовоспалительное действие, подавляя лейкоцитарный хемотаксис и снижая содержание свободных жирных кислот на 50%.

Клиндамицин — антибиотик группы линкозамидов, активен в отношении всех штаммов *C. acnes/P. acnes*. Ингибирует синтез белков в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицами рибосом. Клиндамицин быстро накапливается в комедонах, где проявляет антибактериальную активность. Эффективность и безопасность клиндамицина доказаны во многих исследованиях [10—12].

В настоящее время наиболее широко при лечении акне применяется комбинированная наружная терапия в связи с тем, что одновременное воздействие лекарственных средств на различные звенья патогенеза повышает эффективность лечения [1, 2]. Существуют различные комбинации адапалена и антимикробных средств.

Адапален обладает комедолитическим и противовоспалительным действием, антибиотики — антимикробным и противовоспалительным. Эти эффекты позволяют объяснить существенно лучшее и быстрое лечебное воздействие, в частности от комбинации местных антибиотиков с топическими ретиноидами, по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Комбинация с фиксированной дозой ретиноидов и противомикробных препаратов воздействует на три из четырех основных патогенетических звеньев акне: фолликулярную кератинизацию, колонизацию *C. acnes/P. acnes* и воспаление. При этом ретиноид нормализует десквамацию, что позволяет антибиотику на-

капливаться в более высокой концентрации в сально-волосяном фолликуле, где и находятся *C. acnes/P. acnes*. Наконец, применение одного препарата вместо двух удобнее [3].

Данные проведенных клинических испытаний выявили явное преимущество комбинированной терапии перед монотерапией [13–16]. Так, J. Wolf и соавт. в рандомизированном исследовании 249 пациентов с легким и среднетяжелым течением акне продемонстрировали высокую эффективность комбинации адапалена с клиндамицином [13]. D. Thiboutot и соавт. доказали, что комбинация адапалена с клиндамицином высокоэффективна: к 12-й неделе достоверно снижалось общее количество, количество воспалительных и невоспалительных акне, характерно было быстрое наступление эффекта без побочных действий [14].

В настоящее время в России из комбинированных противоугревых средств широко применяется клензит С, который представляет собой единственную комбинацию 0,1% адапалена и 1% клиндамицина, выпускаемую в форме геля.

В федеральных клинических рекомендациях по лечению папулопустулезных акне легкой-средней степени тяжести комбинация адапалена и клиндамицина относится к высокой степени рекомендаций [5].

В настоящее время в России зарегистрирована новая лекарственная форма препарата, основанная на современных технологиях, — клензит С микросферы, в которой адапален заключен в микросферы.

Микросферы представляют собой крошечные полимерные губчатые сферические частицы с большой пористой поверхностью. Одна частица размером 25 микрон может иметь до 250 000 пор, представляя собой огромный резервуар для лекарственного средства. Технология микросфер имеет много уникальных характеристик, которые делают ее универсальным средством доставки лекарственных веществ. Микросферы изготавливаются из биологически инертных полимеров, не вызывают раздражения, аллергии, не являются мутагенными, не токсичны и не поддаются биологическому разложению. В результате человеческий организм не может преобразовать их в другие вещества или разрушить. Но несмотря на то, что они микроскопичны по размеру, эти системы слишком велики, чтобы пройти через роговой слой.

Использование микросфер для трансдермальной доставки привело к повышению эффективности и безопасности многих лекарственных препаратов. Контролируемое, медленное высвобождение лекарственных средств через эпидермис способствует тому, что препарат остается локализованным и не поступает в системный кровоток в значительных количествах, таким образом препятствуя развитию нежелательных системных воздействий. При нанесении на кожу лекарственного средства с микросферами активное вещество, содержащееся в них, начинает высвобождаться в режиме реального времени в ответ на такие стимулы, как трение, изменение температуры и pH. Таким образом, преимуществами системы трансдермальной доставки лекарственных средств на основе микросфер являются повышение эффективности лекарственного средства; уменьшение раздражения кожи и, следовательно, повышение приверженности к лечению; точное дозирование активного компонента лекарственного средства; повышение его термической, физической и химической

стабильности. Микросферы способны поглощать избыточную продукцию кожного сала, тем самым уменьшая жирность и блеск кожи [17, 18].

Адапален, заключенный в микросферы, уменьшает вероятность развития нежелательных явлений со стороны кожи, таких как сухость, шелушение, раздражение. Таким образом, новый комбинированный препарат с содержанием микросферического адапалена обладает рядом преимуществ для пациентов с чувствительной кожей по сравнению с традиционным адапаленом.

Raghu Rama Rao и соавт. провели проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное многоцентровое исследование эффективности и безопасности адапалена геля микросферы по сравнению с традиционным адапаленом в форме геля. Под их наблюдением находились 175 больных акне легкой и средней степени тяжести. 88 больных получали адапален гель микросферы, 87 — традиционный адапален гель 1 раз в день в течение 12 недель. В результате лечения было отмечено статистически достоверное уменьшение количества воспалительных (папулы, пустулы) и невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) элементов в обеих группах. Несмотря на то, что большая эффективность отмечалась в группе микросферического адапалена, однако разница не была статистически достоверной. Нежелательные явления в виде сухости и эритемы зафиксированы были у 50% больных, получавших адапален микросферы, и у 71,3% — обычный адапален. Восемью больным, получавшим адапален обычный, препарат отменили в связи с выраженными ирритантными реакциями, в группе больных, использовавших адапален микросферы, ни в одном случае отмены препарата не было. Причиной более низкой частоты и степени выраженности раздражения при использовании микросферического адапалена является тот факт, что инновационная система доставки обеспечивает его контролируемое высвобождение из микросфер, что в свою очередь уменьшает нежелательное воздействие препарата на кожу. Кроме того, 8% пациентов, получавших традиционный адапален, сообщили о повышенной жирности кожи по сравнению с отсутствием этого побочного эффекта в группе микросфер. Это свойство микросферического адапалена в отношении уменьшения жирного блеска кожи лица может повысить приверженность пациента к проводимой наружной терапии. Полученные результаты исследования позволили авторам сделать вывод о значительно лучшей переносимости микросферического адапалена по сравнению с обычным адапаленом при одинаковой эффективности [19].

В заключение следует отметить, что комбинация адапалена и клиндамицина эффективна в терапии акне за счет кераторегулирующего, противовоспалительного и антибактериального действия и рекомендуется пациентам с папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. Появление новых топических средств для лечения акне с инновационными технологиями расширяет арсенал врачей при выборе оптимального терапевтического решения. Фиксированная комбинация микросферического адапалена и клиндамицина обладает более благоприятным профилем переносимости, что особенно важно для категории пациентов с чувствительной кожей. Кроме того, использование одного препарата вместо двух, наряду с его хорошими косметическими характеристиками, улучшает приверженность пациентов к лечению и соответственно эффективность проводимой терапии. ■

Литература/References

1. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
2. Dreno B., Gollnick H.P., Kang S., Thiboutot D., Bettoli V., Torres V., Leyden J. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (Suppl. 4): 3—11.
3. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Jun; 29 Suppl. 5: 1—7.
4. Nast A., Dreno B., Bettoli et. al. European Evidence-based (S3) Guideline for the treatment of acne — update 2016—short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1261—1268.
5. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Самцов А.В., Аравийская Е.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Samtsov A.V., Araviyskaya E.A. Federal clinical guidelines. *Dermatovenerology* 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections. 5th ed., Revised. and add. M.: Business Express 2016. 768 p. (Russia).]
6. Cunliffe W.J., Poncet M., Loesche C., Verschoore M. A comparison of efficacy and tolerability of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trial. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl. 52): 48—56.
7. Waugh J., Noble S., Scott L.J. Adapalene: a review of its use in the treatment of acne vulgaris. *Drugs* 2004; 64 (13): 1465—1478.
8. Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology. Martin Dunitz Ltd. 1998: 99—167.
9. Misery L. Peauxréactives: mythes ou réalités? *Réalités thérapeutiques en Dermato-vénéréologie*. Mai 2006. № 157.
10. Kuhlman D., Callen J. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 1986; 38: 203—206.
11. Katsambas A., Towarky A.A., Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1987; 116: 387—91.
12. Rosso J., Schmidt N. A review of the anti-inflammatory properties of clindamycin in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2010; 85: 15—24.
13. Wolf J.E., Kaplan D., Kraus S.J. et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (3 Suppl): P. 211—217.
14. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 150.
15. Campbell J.L. Jr. A comparative review of the efficacy and tolerability of retinoid-containing combination regimens for the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2007; 6 (6): 625—629.
16. Weiss J.S., Shavin J.S. Topical retinoid and antibiotic combination therapy for acne management. *J Drugs Dermatol* 2004; 3 (2): 146—154.
17. Chandran S. et al. Microsponge — A Novel Drug Delivery System: An Overview. *Indo Am. J. P. Sci* 2018; 05 (05).
18. Namrata Jadhav et al. Microsponge Delivery System: An updated review, current status and future prospects. *Journal of Scientific and Innovative Research* 2013; 2 (6): 1097—1110.
19. Raghu Rama Rao G., Sanjay Ghosh, Rachita Dhurat et al. Efficacy, safety, and tolerability of microsponge adapalene vs. conventional adapalene for acne vulgaris. *International Journal of Dermatology* 2009; 48: 1360—1365.

Информация об авторе

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamstov@mail.ru

Information about the author

Aleksey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamstov@mail.ru